

Beszámoló az „Örökletes szívbetegségek klinikai és experimentális vizsgálata: genetikai analízis különböző eredetű szívizombetegségekben” című, T 38266 sz. OTKA pályázat keretében elért eredményekről

Bevezető: Munkatervünkben az örökletes szívbetegségek klinikai és experimentális vizsgálatát tűztük ki célul. Különös figyelmet fordítottunk a familiaritást mutató szívizombetegségek (cardiomyopathiák) ill. örökletes hosszú QT szindróma klinikai és genetikai analízisére.

Klinikai vizsgálatok: A klinikai vizsgálatokat a Szegedi Tudományegyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központban végeztük. Az örökletes szívbetegségben szenvedő betegek vizsgálatára külön szakambulanciát alakítottunk ki. Itt történt a betegek elsődleges vizsgálata, ahol fizikális vizsgálat, 12 elvezetési EKG, echocardiographia történt. Indokolt esetben a betegeket klinikai kivizsgálásra hívtuk be, ahol részletes kivizsgálás történt (24 órás Holter monitorizálás, terhelési vizsgálat, MRI, hemodinamikai vizsgálat, stb.). Az érintett betegek elsőági rokonain családszűrést végeztünk, non-invazív módszerekkel. A betegek és hozzátartozóik adatainak archiválására külön adatbázis kezelő programot készítettünk (CardioAdmin).

Genetikai vizsgálatok: A genetikai vizsgálatokat a Klinika molekuláris genetikai laboratóriumában végeztük. A molekuláris genetikai vizsgálatokat a betegek fehérvérsejtjeiből standard módon izolált DNS-en végeztük. A betegek vizsgálatának legnagyobb hányadát kitevő mutációsűrést kezdetben 'single strand conformation polymorphism' (SSCP) metodikával, majd 2005 nyarától 'denaturing high performance liquid chromatography' (DHPLC) módszerrel végeztük. Ez utóbbi automatizált mutációsűrés metódika nagymértékben felgyorsította munkánkat, annyira, hogy az azonosított polimorf minták szekvenálásával a szekvenálást végző társintézet nem tudott lépést tartani (pl. a béta myozin nehéz lánc gén csoportban mintegy 150 minta vár még szekvenálásra).

Eredményeink egy része már publikált, más részéről számos előadásban számoltunk be, melyek idézhető előadáskivonatokat formájában dokumentáltak. Ezen eredmények publikálás alatt, ill. még publikálás előtt állnak, mely miatt a projekt újraértékelését, ill. végső értékelését két év múlva szeretnénk kérni.

GENETIKAI EREDMÉNYEK:

Hosszú QT szindróma (LQTS):

1. Kóroki mutációk azonosítása hosszú QT szindrómában

Hosszú QT szindrómában öt hosszú QT szindrómás család klinikai és genetikai analízisét végeztük el. A kóroki mutációt mind az öt esetben sikerrel azonosítottuk, mindegyik LQTS alcsoportban Magyarországon elsőként.

Az LQT2 altípust okozó *KCNH2* (*HERG*) génmutációt egy 22 éves nőbetegben észleltük, kinek anamnézisében szédüléssel és eszméletvesztéssel rohamok szerepeltek. EKG felvételre az LQT2 altípusra jellemző kétcsúcsú T hullámokat mutatott V2-4 elvezetésekben, lapos T hullámokkal standard II elvezetésben. Észlelése alatt több alkalommal jelentkezett 'torsade de pointes' jellegű kamrai tachycardia. Családi anamnéziséből édesanyja 40 éves korában bekövetkezett hirtelen szívhalála, korábbi ájulási hajlama emelendő ki. A betegnél béta blokkoló kezelés mellett implantábilis cardioverter defibrillátor beültetésre került sor. A gén 4-es exonjának szekvenálása a 486-os pozíciótól kezdődően egy 11 nukleotidból álló inzerciót igazolt. Az inzerció a megelőző 11 bp ismétlődése, ezért duplikációnak volt tekinthető. A mutáció a gén N terminális részén található, 162-es, normálisan threonint kódoló kodonját érinti (Thr162+6X), mely után a 11 bázispár inzerciója kódtévesztő, ún. „frameshift” mutációhoz vezetett. Hasonló eltérést nem észleltünk 200 fős normál kontroll populáció vizsgálatakor. (Sepp R, Csanády M és mtsai. Az első hosszú QT-szindrómát okozó génmutáció azonosítása magyar betegben. *Cardiologia Hungarica* 2004; 34: 184–188).

Szintén a *KCNH2* gén mutációját sikerült azonosítanunk a Magyarországon elsőként, 1972-ben leírt nagy LQTS családban. Genetikai vizsgálat során a *KCNH2* gén 7-es exonjának Trp568Cys mutációját észleltük. Az érintett családtagokban hirtelen szívhalál nem fordult elő, 12 elvezetéssel EKG felvételük LQT2 altípusra típusos (Csanády M, Sepp R. A hosszú QT-szindróma a betegágytól a molekuláris genetikai laboratóriumig. Az első magyar eset genetikai analízisének története röviden. *Orv Hetil* 2005; 146: 2011-6.).

A *KCNQ1* génben szintén két génmutációt azonosítottunk az elsőt egy 11 éves lánybetegben, kinek anamnézisében 7 éves kora óta eszméletvesztéssel rohamok szerepeltek. A rohamokat elsősorban fizikai terhelés (futás) vagy pszichés stressz provokálta. 12 elvezetéssel EKG felvételén jelentősen megnyúlt korrigált QT szakasz látszott (QTc: 550 ms), az LQT1 altípusra jellemző korán felszálló, széles alapú, magas T hullámokkal. Béta blokkoló kezelés mellett syncopes epizódjai nem ismétlődtek. A genetikai analízis során az LQT1 altípust okozó IKs ioncsatorna alfa alegységét kódoló *KCNQ1* (*KvLQT1*) gén 7-es exonjának 943-es

nukleotidjában egy T-C transzverziót észleltünk, mely a normálisan tyrozint kódoló 315-ös TAT kodont hisztidint kódoló CAT kodonra változtatta (Tyr315His). A mutáció a csatorna „pore” régióját érinti. Hasonló eltérést nem észleltünk 200 fős normál kontroll populáció vizsgálatakor. (Sepp R, Csanády M és mtsai. Az első *KCNQ1* génmutáció azonosítása hosszú QT szindrómás magyar betegben. *Cardiologia Hungarica* 2006; 36:11-16.)

A másik azonosított *KCNQ1* génmutáció egy, a gén 5-ös exonját érintő Arg259Cys pontmutáció volt, egy nagyobb 4 generációs családban.

Az ötödik kóroki mutációt, a *KCNE1* gén mutációját egy 33 éves férfibetegben észleltük, ahol a gén Val109Ile mutációját mutattuk ki. A beteg szédüléssel panaszok miatt került észlelésre, korrigált QT távolsága 546 ms volt. Családja klinikai vizsgálata során testvére érintettségét is igazolni lehetett (QTc: 589 ms). Édesanyjuk 66 éves korában hirtelen meghalt, EKG dokumentációja alapján szintén LQTS-ben szenvedett.

2. Klinikai és molekuláris genetikai családszűrési vizsgálatok hosszú QT szindrómában

Az érintett index betegek családjainak részletes klinikai és genetikai analízise is megtörtént. A klinikai és molekuláris genetikai szűrővizsgálatot összesen 22 elsőági családtagban végeztük el (15 nő, négy 15 éven aluli gyermek, átlagéletkor: 34 ± 19 év). A betegekben anamnéziszfelvétel, a rendelkezésre álló dokumentáció áttekintése, 12 elvezetési testfelszíni EKG, indokolt esetben echocardiographia történt. A molekuláris genetikai mutációszűrés perifériás vérből izolált DNS-en, direkt szekvenálással történt. A 22 családtag közül 12 bizonyult genetikailag érintettnek (nő: 8, három 15 éven aluli gyermek, átlagéletkor: 32 ± 21 év), 10 családtag nem hordozta a mutációt (7 nő, egy 15 éven aluli gyermek, átlagéletkor: 36 ± 17 év). Az érintett családtagok közül 6 családtagban syncope, 3 betegben igazolt torsade de pointes (TdP) kamrai tachycardia, 1 esetben resuscitált szívhalál fordult elő. Hat mutációhordozó klinikailag tünet és panaszmentes volt. A mutációhordozók korrigált QT távolsága (QTc) a nem hordozókhöz képest szignifikánsan hosszabb volt (559 ± 65.9 vs. 417 ± 28.9 ms, $p > 0,01$). A mutációhordozókban normális QTc távolság (QTc: < 440 ms) nem fordult elő, a genetikailag nem érintett családtagokban három esetben észleltünk borderline QTc szakaszt (QTc: 440-460 ms). A 15 év feletti mutációhordozók között 7 esetben (78%) volt típusos az EKG (LQT1 vagy LQT2 morfológia), 2 esetben (22%) az EKG morfológia nem volt típusos. A három 15 éven aluli mutációhordozó esetében az EKG morfológia részben volt csak típusos. Mindezek alapján arra következtettünk, hogy familiáris hosszú QT szindrómában a testfelszíni EKG-n észlelhető QT megnyúlás jelenléte vagy hiánya jól korrelál a mutációhordozó státusszal. Az esetek kis részében meglévő borderline eltérések

esetén a genetikai analízis biztosítja csak a pontos diagnózist. (Görög M, Sepp R és mtsai. Klinikai és molekuláris genetikai családszűrés familiáris hosszú QT szindrómában. Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2006. május 10-14).

3. Az EKG repolarizációs paramétereinek vizsgálata familiáris hosszú QT szindrómában

Fenti betegcsoportban a betegek és családtagjaik testfelszíni EKG-ja repolarizációs paramétereinek vizsgálatára is sor került. A betegekről 12 elvezetéses testfelszíni EKG készült, melynek kvalitatív (LQT1 ill. LQT2 jelleg) és kvantitatív repolarizációs paramétereit [frekvenciára korrigált QT szakasz (QTc), frekvenciára korrigált ST szakasz (STc), a T hullám tartama (Ttartam), ill. a T hullám magassága (Tamplitúdó)] vizsgáltuk. Az LQT1 mutációhordozókban (4 nő, 2 férfi, átlagéletkor 40 ± 21 év) 4 esetben észleltünk típusos LQT1 T hullám morfológiát, míg 2 esetben az EKG morfológia atípusos volt. Az LQT2 mutációhordozókban (4 nő, 2 férfi, átlagéletkor 25 ± 19 év) mind a hat esetben típusos T hullám morfológiát figyeltünk meg. A QTc megnyúlás mértéke nem különbözött szignifikánsan a két csoport között (LQT1: 545 ± 77.2 ms; LQT2: 574 ± 55.5 ms, $p=0.45$). Normális vagy határérték QTc egyik csoportban sem volt. A frekvenciára korrigált ST szakasz hossza (STc) szignifikánsan rövidebb volt az LQT2 csoportban (60 ± 42.6 vs. 108 ± 27.1 ms, $p<0.05$). A T hullám tartamában (321 ± 129.2 vs. 268 ± 114.2 ms, $p=0.47$) ill. a T hullám amplitúdójában (0.3 ± 0.17 vs. 0.2 ± 0.06 mV, $p=0.24$) nem mutatkozott szignifikáns különbség. Fenti eredmények arra utalnak, hogy familiáris hosszú QT szindrómában a testfelszíni EKG, elsősorban a T hullám morfológia az esetek többségében jól jelzi a genetikai alapon definiált LQT altípust. A repolarizáció kvantitatív paraméterei a pontos tipizáláshoz kevésbé járulnak hozzá. (Botos A, Sepp R és mtsai. A repolarizáció kvalitatív és kvantitatív paramétereinek elemzése genotipizált hosszú QT szindrómás betegekben. Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2006. május 10-14).

Hypertrophiás cardiomyopathia (HCM):

1. A béta myozin nehéz lánc gén (MYH7) mutációszűrése HCM-es betegekben:

A HCM-es betegekben egyik leggyakrabban érintett gén vizsgálatát nyocvanöt magyar HCM-es betegben, magyarországi viszonylatban jelentősnek számító HCM-es betegpopuláción végeztük el. A betegek mintájában a MYH7 gén feji és csukló régióját kódoló 3-23 exonjait vizsgáltuk, kezdetben SSCP, majd DHPLC analízissel. A betegek közül 22 betegben a mutációszűrését párhuzamosan SSCP ill. DHPLC metodikával is elvégeztük, hogy a két módszer egymáshoz viszonyított szenzitivitását és specificitását meghatározzuk. A mintákban

eddig egy kóroki mutációt találtunk (Arg719Gln, exon 19), valamint több, a fehérje aminosavsorrendjét nem befolyásoló polimorfizmust [GCA199GCG (exon 7); TTC244TTT (exon 8); AAG365AAA (exon 12); AAC923AAT (exon 23)] észleltünk. A kóroki mutációt hordozó beteg a „malignus” fenotípusú betegcsoportba tartozott, kinek betegsége gyermekkorában kezdődött, s 32 éves korában fizikai terhelés során hirtelen szívhalált halt. Eredményeink nem véglegesek még, ugyanis a vizsgálatok során, különösen a DHPLC metodika által felgyorsult ütemben, számos eltérő mintát azonosítottunk. Jelenleg 156 minta vár még szekvenálásra, melyek között több kóroki mutáció azonosítása várható.

Publikációk (szelektált): Sepp R et al. Early expression of a malignant phenotype of familial hypertrophic cardiomyopathy associated with an Arg719Gln beta myosin heavy chain gene mutation. J Am Coll Card 2002, 39 (Supplement B): 425B.; Sepp R és mtsai. Fenotípus specifikus mutációanalízis hypertrophiás cardiomyopathiában. Cardiologica Hungarica 2003; 33: A72.; Csanady M, Sepp R et al. Low prevalence of beta myosin heavy chain gene mutation in Hungarian patients with hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2004; 3 (Supplement 1): 2 (22).

2. A béta myozin nehéz lánc gén (*MYH7*) mutációszűrése HCM-es gyermekpopulációban

A budapesti Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekklinikájával való kollaborációban HCM-es gyermekpopuláció genetikai szűrését is megkezdjük. 19 beteget vizsgáltunk (13 fiú, 6 lány, koreloszlás: 1 hónap–28 év, átlag: 12 év). Két kóroki mutációt észleltünk a populációban [Val606Met (exon 16), ill. Arg249Gln (exon 9)]. További két betegben, 3 “silent” mutációt igazoltunk (exon 3: Thr63Thr, exon 8: Phe244Phe, exon 12: Asp376Asp).

Publikáció: Losonczi L, Sepp R és mtsai. Mutation analysis of beta myosin heavy chain gene in children and young adults suffering from hypertrophic cardiomyopathy. Magyar Kardiológusok Társasága Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2006. május 10-14).

3. A troponin T és I gének (*TNNT2* és *TNNI3*) mutációszűrése HCM-es betegekben:

A béta myozin nehéz lánc gén szűrése mellett nemzetközi kollaborációban a troponin T és troponin I gének mutációszűrését is megkezdjük. A mutációanalízist hatvanhat (férfi: 41, nő: 25) magyar HCM-es betegben (átlagéletkor: 53±16 év, maximális diastolés bal kamra falvastagság: 21.6±6.1 mm) végeztük el. A betegek perifériás vérmintáiból DNS extrahálás történt, melyet a troponin T (*TNNT2*) gén és troponin I gén (*TNNI3*) eddig azonosított mutációi által érintett exonjainak (*TNNT2*: exon 9, 11, 14, 15, 16; *TNNI3*: exon 7 és 8) amplifikálása követett polimeráz láncreakcióval (PCR). A mutációanalízis automatizált

'single strand conformation polymorphism' (SSCP) analízissel történt, ABI PRISM 3100 genetikai analizátoron, fluoreszcens festékekkel jelölt PCR primerekkel, két különböző hőmérsékleten. A minták között nem találtunk kóroki mutációt, a troponin T gén 7-es exonjában egy silent mutációt észleltünk (G4797A, Glu179Glu), ill. a troponin I gén 14-es intronjában egy C/T polimorfizmust azonosítottunk. Mindezekből arra következtettünk, hogy magyar HCM-es betegpopulációban a troponin T és I gén mutációi sem gyakoriak.

Publikációk: Blazsó P, Sepp R és mtsai. A troponin I gén mutációanalízise hypertrophiás cardiomyopathiában. *Cardiologica Hungarica* 2003; 33: A73.; Rácz P, Sepp R és mtsai. A troponin T gén mutációelemzése magyar hypertrophiás cardiomyopathiás betegekben. *Cardiologica Hungarica* 2003; 33: A72. Csanády M, Sepp R et al. Screening for mutations in the troponin T and I genes in Hungarian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2004; 5 (Supl 9) S40 (C152)

Dilatatív cardiomyopathia (DCM):

1. A béta myozin nehéz lánc gén (*MYH7*) mutációsűrése DCM-es betegekben:

Dilatatív cardiomyopathiában (DCM) is megkezdtük vizsgálatainkat, részben a béta myozin nehéz lánc gén mutációanalízisével. Eddig tizenegy DCM-ben szenvedő beteget (9 férfi, 2 nő, átlagéletkor: 31 ± 5 év; bal kamra végdiasztolés átmérő 69 ± 11 mm, bal kamrai ejekciós frakció $33 \pm 11\%$). A betegek DNS-mintáiból a béta-miozin nehézlánc gén feji és csukló részét kódoló 3-23-as exonjait vizsgáltuk. A minták között egy ismert, a fehérjében aminosavcserét nem okozó polimorfizmuson kívül (AAG365AAA, exon 12) kóroki mutációra utaló konformer változást nem észleltünk.

Publikációk: Polgár N, Sepp R és mtsai. A béta myozin nehéz lánc gén mutációanalízise dilatatív cardiomyopathiában. *Cardiologica Hungarica* 2003; 33: A74.

2. A dystrophin gén (*DYS*) mutációsűrése DCM-es betegekben:

Két esetben vázizomdystrophia és DCM tünetegyüttesével jelentkező betegek mutációanalízisét végeztük el. Mindkét esetben súlyos DCM-et igazolódott megnövekedett bal kamrai átmérővel, jelentősen csökkent ejekciós frakcióval, laborokban izomdystrophiára utaló laborparaméterekkel. A genetikai vizsgálat során a dystrophin gén delécióját vizsgáltuk multiplex polimeráz láncreakció (PCR) módszerével. Az egyik esetben a genetikai analízis a gén 45-52 exonjainak delécióját igazolta. A beteg vázizmából vett biopsziás mintában részleges dystrophin expressziót tudtunk kimutatni immunhisztokémiai módszerekkel, míg a

beteg szívizombiopsziájából a dystrophin expresszió hiányzott. Ez utóbbi magyarázhatja a betegség dominálónan szívspecifikus manifesztációját.

Publikációk: Dongó Á, Sepp R és mtsai. A dystrophin gén mutációjának igazolása izomdystrophia asszociált dilatatív cardiomyopathiában. *Cardiologica Hungarica* 2003; 33: A73.; Sepp R et al. An unusual long deletion mutation in the dystrophin gene in a patient with X-linked dilated cardiomyopathy and muscular dystrophy. *Eur J Heart Fail* 2004; 3 (Supplement 1): 12 (56).

KLINIKAI EREDMÉNYEK:

1. Vázizom eltérések vizsgálata hypertrophiás cardiomyopathiában

Nemzetközi kollaborációban negyvenkilenc hypertrophiás cardiomyopathiás betegben végeztünk elektromyographiás (EMG) vizsgálatot a m. deltoideus, a m. vastus lateralis, a m. tibialis anterior és a m. soleus izmokon. Myopathiás EMG eltéréseket 13 (26.5%) betegben észleltünk, míg 26 (53.1%) betegben normális volt az EMG, ill. további 10 (20.4%) betegnek kétes EMG eltérései voltak. A három csoport nem különbözött szignifikánsan fő demográfiai adataikat, ill. főbb echoparamétereit tekintve. A myopathiás csoport és a normál EMG-jű csoport között a hirtelen szívhalál családi halmozódását tekintve észleltünk szignifikáns különbséget: míg a normál EMG-jű csoportban 9 betegnek volt hirtelen szívhalál a családjában, addig a myopathiás csoportban egy betegnek sem ($p < 0.015$). Utóbbit a HCM-et okozó genetikai mutáció különbözősége okozhatja (pl. olyan troponin T génmutáció, mely a vázizomban nem expresszálódik, de malignus HCM-et okoz).

Publikáció: Anastasakis A, Karandreas N, Stathis P, Rigopoulos A, Theopistou A, **Sepp R**, Elliott PM, Panagiotakos DB, Stefanadis C, Toutouzas P. Subclinical skeletal muscle abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and their relation to clinical characteristics. *Int J Cardiol* 2003; 89: 249-56. Impakt faktor: **1.892**

2. Cytokinek vizsgálata hypertrophiás és dilatatív cardiomyopathiában

Szívelégtelenségben és dilatatív cardiomyopathiában (DCM) a tumornekrózis faktor-alfa (TNF-alfa) és az interleukin-6 (IL-6) szintje emelkedett. Hipertrofiás cardiomyopathiában (HCM) azonban alig van meggyőző adata citokintermelés helyéről és mértékéről. ezért a keringő IL-6, az IL-6-receptor szolubilis formája (sIL-6R) és a TNF-alfa szinteket vizsgáltuk 19 HCM-es és 31 DCM-es beteg szérumában. Vizsgáltuk az in vitro citokintermelést és néhány esetben a myocardium TNF-alfa és IL-6 termelését is. Eredményeink szerint DCM-

ben a TNF-alfa és az IL-6szintje jelentősen megemelkedett, míg HCM-ben a TNF-alfa nem emelkedett, viszont az IL-6 és az sIL-6 szintje jelentősen magasabb volt, mint a DCM-es betegek értékei, a kontrollokétól pedig nagyságrendileg különbözött. DCM-ben az IL-6 szint emelkedése összefügghet a balkamra-funkció romlásának mértékével, a HCM-ben talált IL-6 szintek nem korrelálnak ezzel. A DCM-es betegek fehérvérsejtjei képesek in vitro termelni TNF-alfát és IL-6-ot, a HCM-es betegek fvs-jei azonban nem. A myocardiumban DCM-es betegek esetében mind TNF-alfa, mind IL-6 termelődés detektálható, míg HCM-ben és normál kontrollokban nem. Míg DCM-ben az igen magas TNF-alfa szint együttjár emelkedett IL-6 szinttel – és valószínűleg a szívelégtelenség következménye–, addig HCM-ben a magas IL-6 és szolubilis IL-6R szintek más mechanizmusok alapján jöhetnek létre és termelődésük helye is kérdéses.

Publikáció: Högye M et al. Comparison of circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in hypertrophic cardiomyopathy and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 249-51 Impact factor: **2.673**

3. Hallászavar vizsgálata hypertrophiás és dilatatív cardiomyopathiában

A belső fül neurogén és myogén funkcióját vizsgáltuk hypertrophiás és dilatatív cardiomyopathiás betegekben. 47 HCM-es [átlagéletkor 40 (10-75) év] beteget vizsgáltunk. Nem és korban egyező dilatatív cardiomyopathiás (n=29) [átlagéletkor 40 (17-75) év] és egészséges kontrollok (n=30) [átlagéletkor 41 év] szolgáltak kontrollként. A vizsgálat 'brain-stem evoked response audiometry' (BAEP) és 'distortion product otoacoustic emission' (DPOAE) módszerrel mértük a belső fül myogén és neurogén funkcióját.

Myogén eltérést 39/69 (57%) ill. neurogén eltérést 19/69 (28%) fülben találtunk a HCM-es betegekben. DCM-es betegekben 14/39 (36%) myogén ill. 8/39 (21%) neurogén ($p<0.005$) eltérést detektáltunk.. Egészséges kontrollokban mindkét eredetű abnormalitás lényegesen alacsonyabb volt. Mindezek azt vetik fel, hogy a HCM-et és DCM-et okozó génmutációk a belső fülben lévő izomstruktúrákat is károsan befolyásolhatják.

Publikáció: Csanády M, Tóth F, Högye M, Vass A, Sepp R, Csanády M Jr, Czigler J, Kiss GJ, Forster T. Hearing disturbances in hypertrophic cardiomyopathy. Is the sensorineural disorder neurogenic or myogenic? *Int J Cardiol* 2006; nyomtatásban IF: **2.095**